

Статья поступила в редакцию 4.07.2019 г.

Бичан Н.А., Трофименко Н.А., Золотарева Д.Д., Поцелуева М.В., Баркова И.Ю., Ковалева Ю.В., Елдинова О.Г.

Новокузнецкая городская клиническая больница № 1,
Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России,
г. Новокузнецк, Россия

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

У 127 больных с фибрилляцией предсердий (ФП) была изучена эффективность и безопасность лечения антикоагулянтами в течение 12 месяцев. Средний возраст больных составил $69,9 \pm 1,2$ лет, 41,7 % имели возраст старше 75 лет, у 20 % СКФ была < 40 мл/мин/1,73м². Средний CHA2DS2-VASc был 4,0, средний HAS-BLED – 1,8. 24 пациента принимали дабигатран (Прадакса) в дозе 110-150 мг 2 раза в день, 25 – апиксабан в дозе 2,5-5 мг 2 раза в день, 39 – ривароксабан по 20 мг в сутки и 39 – варфарин в дозе, обеспечивающий поддержание МНО на уровне 1,8-2,5. Доказано, что все три ПНОАК эффективны в отношении профилактики инсультов при неклапанной ФП в сравнении с варфарином. ОР развития инсульта в сравнении с варфарином для дабигатрана составил 0,54, для апиксабана – 0,41 и для ривароксабана – 0,37. При этом риск кровотечений для дабигатрана составил 0,25, для апиксабана – 0,04, для ривароксабана – 0,18. Низкий риск развития кровотечений в группе апиксабана и прадаксы, вероятно, был связан с приемом апаксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день и прадаксы 110 мг 2 раза в день у лиц ≤ 75 лет и/или имеющих СКФ < 40 мл/мин/1,73м². С помощью логистической регрессии было установлено, что наиболее значимыми факторами риска развития инсульта были возраст старше 75 лет, СКФ ниже 40 мл/мин/1,73м² и наличие ранее перенесенных инсультов в анамнезе. Для риска кровотечения значимыми факторами риска были возраст старше 75 лет и СКФ < 40 мл/мин/1,73м².

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; дабигатран; апиксабан; ривароксабан; варфарин; ишемический инсульт; кровотечения

Bichan N.A., Trofimenko N.A., Zolotareva D.D., Potselueva M.V., Barkova I.Yu., Kovaleva Yu.V., Eldinova O.G.

Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1,
Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia

EFFICACY AND SAFETY OF ANTI-COGULAR TREATMENT IN PATIENTS WITH FIBRILLATION OF ATRIAL IN REAL CLINICAL PRACTICE

In 127 patients with atrial fibrillation (AF), the efficacy and safety of anticoagulant treatment for 12 months was studied. The mean age of patients was 69.9 ± 1.2 years, 41.7% were older than 75 years, and 20% had GFR < 40 ml / min / 1.73 m². The average CHA2DS2-VASc was 4.0, the average HAS- BLED is 1.8. 24 patients took dabigatran (Pradaxa) at a dose of 110-150 mg 2 times a day, 25 - apixaban (Eliquis) at a dose of 2.5-5 mg 2 times a day, 39 - rivaroxaban (Xarelto) 20 mg per day and 39 - warfarin dose ensuring the maintenance of INR at the level of 1.8-2.5. It is proved that all three PLA are effective in preventing strokes with non-valvular AF in comparison with warfarin. The HR of stroke development in comparison with warfarin for dabigatran was 0.54, for apixaban – 0.41 and for rivaroxaban – 0.37. The risk of bleeding for dabigatran D 0.25, for apixaban – 0.04, for rivaroxaban – 0.18. Low risk of bleeding was associated with taking apaxaban at a dose of 2,5 mg 2 times a day and pradaxa 110 mg 2 times a day in individuals ≤ 75 years and/or having GFR < 40 ml/min/1,73m². Logistic regression revealed that the most significant factors for stroke development were age over 75 years, GFR below 40 ml/min/1,73m² and the presence of previous strokes in history. For the risk of bleeding, significant risk factors were age over 75 years and GFR < 40 ml/min/1,73m².

Key words: atrial fibrillation; dabigatran; apixaban; rivaroxaban; warfarin; ischemic stroke; bleeding

Мерцательная аритмия – наиболее распространенное нарушение ритма сердца. Ее частота в общей популяции составляет 1-2 %. В Европе фибрилляцией предсердий (ФП) страдают более 6 млн. человек и на фоне старения населения ее распространенность в ближайшие 50 лет, по меньшей мере, удвоится. ФП увеличивает

риск инсульта в 5 раз и обуславливает возникновение каждого пятого инсульта [1]. Помимо этого, ФП нередко является причиной декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН) и развития тромбоэмболии легочной артерии. Риск тромбоэмболических осложнений повышается при любых формах ФП, в том числе пароксизмальных [2]. Профилактике тромбоэмболических осложнений при ФП в настоящее время уделяется большое внимание. Одним из направлений в лечении больных с ФП является использование антикоагулянтов.

С этой целью рекомендуется использовать антагонист витамина К (АВК) – варфарин или новые

Корреспонденцию адресовать:

БИЧАН Николай Андреевич,
654080, г. Новокузнецк, ул. Запорожская, д. 3, кв. 85.
Телефон: +7-904-379-43-12. E-mail: bichan2008@yandex.ru

пероральные антикоагулянты (НПОАК). НПОАК имеют несомненные преимущества перед варфарином, т.к. уменьшают риск развития инсульта, реже вызывают жизненно угрожаемые кровотечения и не требуют тщательного контроля за свертывающей системой крови в виде МНО [3]. В настоящее время при неклапанных ФП рекомендуется использовать 3 НПОАК — дабигатран (прадакса), эпискабан (эликвис) и ривароксабан (ксарелто) [1, 2]. При выборе антикоагулянта необходимо уделять большое внимание возрасту пациентов, сопутствующим заболеваниям, показаниям почечной функции. Практическому врачу порой трудно сделать выбор между этими антикоагулянтами, тем более, что представители фармацевтических фирм ведут агрессивную политику восхваления каждого из препаратов. В отечественной литературе очень мало исследований по сравнительному анализу между НПОАК, и большинство из них посвящено обзору исследований по сравнению каждого из НПОАК с варфарином.

Цель нашего исследования — оценить эффективность и безопасность назначения различных антикоагулянтов в условиях реальной клинической практики пациентам с фибрилляцией предсердий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 127 пациентов в возрасте от 44 до 92 лет (средний возраст $69,9 \pm 1,2$ лет) с ФП, поступивших экстренно в терапевтическое отделение Новокузнецкой городской клинической больницы № 1 в 2017-2018 гг. Из них, 58 (45,7 %) мужчин и 69 (54,3 %) женщин. В исследование не включались пациенты с ФП на фоне клапанных или врожденных пороков сердца, имеющих установленный рак различной локализации, анемию выше первой степени ($Hb < 90$ г/л).

Пациентам проводились стандартные обследования для пациентов с ФП и хронической сердечной недостаточностью (ХСН): ЭКГ, ЭХОКГ, СМ-ЭКГ, флюорография грудной клетки, исследование общего и биохимических анализов крови, коагулограмма, ионограмма. Помимо этого, всем больным для оценки функции почек проводилось определение

СКФ пробой Реберга или по формуле СКД-ЕРІ. Оценка риска инсульта проводилась по CHA2DS2-VASc и риска кровотечения по шкале HAS-BLED. Врачи назначали тот или иной антикоагулянт в зависимости от своих предпочтений. Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение 12 месяцев по телефонному контакту лечащего врача с пациентом или его ближайшим родственником, осуществляющим контроль за лечением, участковым терапевтом, а при необходимости и путем осмотра пациентов с коррекцией лечения.

Статистическая обработка материала исследования проводилась с использованием пакета IBM SPSS Statistics 20. При нормальном распределении количественных признаков вычисляли среднее арифметическое значение (M) и ошибку средней (m). Данные представлены в виде $M \pm m$. При нормальном распределении для сравнения показателей в двух группах использовался t -критерий Стьюдента. Для признаков, не отвечающих нормальному распределению, данные представлены в виде медианы с указанием квартильного размаха в скобках (25-й и 75-й процентиля). Две независимые группы по количественному или качественному признаку сравнивались с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Анализ частот в двух независимых группах проводился с использованием Хи-квадрата Пирсона. Для выявления зависимости между переменными использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Эффективность и безопасность НПОАК оценивалась в сравнении с варфарином с помощью расчета относительного риска (ОР) с помощью регрессии Кокса. Критический уровень значимости (p) при проверке нулевой гипотезы принимался равным или меньше 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 127 пациентов, поступивших в отделение в связи с ФП, у 10 (7,9 %) пароксизм ФП был выявлен впервые в жизни. Из 117 пациентов, имевших постоянную или рецидивирующую ФП, на амбулаторном этапе принимали антикоагулянтную терапию только 39 (32,2 %) человека. Из них, 30 получали

Сведения об авторах:

БИЧАН Николай Андреевич, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой терапии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; директор клиники терапевтического профиля, ГАУЗ КО НГКБ № 1, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: bichan2008@yandex.ru

ТРОФИМЕНКО Наталья Александровна, канд. мед. наук, зав. терапевтическим отделением, ГАУЗ КО НГКБ № 1, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: trofimenko@gkb-nk.ru

ЗОЛОТАРЕВА Дарья Дмитриевна, врач-терапевт, терапевтическое отделение, ГАУЗ КО НГКБ № 1, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: zolot-007@mail.ru

ПОЦЕЛУЕВА Марина Владимировна, врач-терапевт, терапевтическое отделение, ГАУЗ КО НГКБ № 1, г. Новокузнецк, Россия.

БАРКОВА Ирина Юрьевна, врач-терапевт, терапевтическое отделение, ГАУЗ КО НГКБ № 1, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: nuisible3@mail.ru

КОВАЛЕВА Юлия Владиславовна, канд. мед. наук, зам. главного врача по лечебной работе, ГАУЗ КО НГКБ № 1, г. Новокузнецк, Россия.

ЕЛДИНОВА Ольга Геннадьевна, зам. главного врача по внутреннему контролю качества и безопасности медицинской деятельности, ГАУЗ КО НГКБ № 1, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: eldinova@mail.ru

дабигатран по 150 мг 2 раза в сутки и 9 варфарин. Пациенты, принимающие варфарин, контролировали МНО крайне редко. Еще 62 (53 %) человека принимали ацетилсалициловую кислоту, чаще всего в виде кардиомагнила 75 мг в сутки, а 20 (16,5 %) пациентам никаких препаратов, влияющих на свертывающую систему крови, участковыми врачами не назначалось. В сравнении с 2012 г., в 2017 году число пациентов, получавших антикоагулянты, увеличилось в 6 раз, с 5 % до 32 %.

В 95,4 % случаев причиной ФП была ИБС (у 25,6 % имелся в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда), в 1,5 % — дилатационная кардиомиопатия и у 3 % — гипертоническая болезнь. Независимо от тактики лечения ФП (восстановление синусового ритма или ритм-урежающая терапия), у всех пациентов CHA2DS2-VASc превышал 2 балла и требовал обязательного назначения антикоагулянтов. Среднее значение CHA2DS2-VASc составило 4,0 (3-5,5), HAS-BLED — 3,0 (2-3,0).

В зависимости от назначаемого антикоагулянта, пациенты распределены на 4 группы. В 1-ю группу вошли 24 пациента, которым назначался дабигатран (Д) в дозе 110 или 150 мг 2 раза в день. Во 2-ю группу включены 25 больных, которым назначался апиксабан (А) в дозе 2,5 или 5 мг 2 раза в день. В 3-й группе 39 человек получали ривароксабан (Р) по 20 мг 1 раз в день. В 4-й группе 39 человек получали варфарин (В), доза которого подбиралась,

чтобы МНО колебалось между 1,8-2,5. Характеристика пациентов в группах представлена в таблице.

Группы не были идентичными между собой. Несмотря на то, что при сравнении 4-х групп различия по критерию Краскела-Уолеса не отмечалось, при попарном сравнении групп, принимающих НПОАК, с варфарином методом Манна-Уитни было обнаружено, что пациенты в группах Д и А были достоверно старше больных в группе В ($p = 0,035$) (табл.). По остальным показателям группы не имели статистически значимых различий.

Доза препаратов подбиралась с учетом возраста, наличия анемии, СКФ. В нашем исследовании 53 (41,7 %) больных были старше 75 лет, и 25 (20 %) имели СКФ ниже 40 мл/мин. Согласно современным рекомендациям, таким пациентам дозы НПОАК были уменьшены — Д назначался в дозе 110 мг 2 раза в сутки, А — в дозе 2,5 мг 2 раза в день [1, 3].

В течение ближайших 3-6 месяцев самовольно прекратили прием антикоагулянтов 48 (37,8 %) пациентов, больше всего в группах Р (20 человек) и В (18), меньше — в группах Д (10) и А (8). Таким образом, анализ эффективности и безопасности в течение года оценивался только у 14 больных, принимавших Д, 17 — А, 19 — Р, и 21 — В.

За 12 месяцев в группе, принимающей дабигатран ($n = 14$), отмечено развитие одного тромбоэм-

Таблица
Характеристика пациентов в группах, принимающих различные антикоагулянты
Table

Characteristics of patients in groups taking different anticoagulants

Показатели	Группа Дабигатран (Д)	Группа Апиксабан (А)	Группа Ривароксабан (Р)	Группа Варфарин (В)
Количество	24	25	39	39
Возраст, года	72,6 ± 10,3*	72,0 ± 10,2*	68,5 ± 12,3	68,3 ± 10,4
Мужчины/женщины в %	50 / 50	35,7 / 64,3	42,9 / 57,2	46,2 / 53,8
CHA2DS2-VASc	4,0 (3-5,2)	4,5 (3-5,0)	5,0 (3-5,8)	4 (3-5,4)
HAS-BLED	2,4(1,8-3,0)	3 (2,7-3,2)	3 (2,0-3,0)	3 (2-3,0)
СКФ, мл/мин/1,73 м2	68,5 (57,4-88,4)	68,3 (52,7-87,9)	72,7 (35,7-103,0)	77,5 (57,9-87,6)
Анемия	2-8,3 %	2-8,0 %	3-7,7 %	3-7,7 %

Примечание: * — достоверность различий между группами НПОК и варфарином, $p \leq 0,05$.

Note: * — significance of differences between NOCA groups and warfarin, $p \leq 0.05$.

Information about authors:

BICHAN Nikolay Andreevich, doctor of medical sciences, professor, head of the therapy department, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians; director of the clinic of therapeutic profile, Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1, Novokuznetsk, Russia.

E-mail: bichan2008@yandex.ru

TROFIMENKO Natalia Alexandrovna, candidate of medical sciences, head of the department of therapy, Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1, Novokuznetsk, Russia. E-mail: trofimenko@kbn-nk.ru

ZOLOTAREVA Darya Dmitrevna, therapist, department of therapy, Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1, Novokuznetsk, Russia

E-mail: zolot-007@mail.ru

POTSELUEVA Marina Vladimirovna, therapist, department of therapy, Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1, Novokuznetsk, Russia.

BARKOVA Irina Yuryevna, therapist, department of therapy, Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1, Novokuznetsk, Russia.

E-mail: nuisible3@mail.ru

KOVALEVA Yulia Vladislavovna, candidate of medical sciences, deputy chief for Clinical Work, Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1, Novokuznetsk, Russia.

ELDINOVA Olga Gennadievna, deputy chief, Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1, Novokuznetsk, Russia. E-mail: eldinova@mail.ru

болического инсульта (7,1 %) у женщины 68 лет, которой, несмотря на сохраненную функцию почек, Д был назначен в дозе 110 мг 2 раза в день. В данной группе отмечено развитие одного (7,1 %) жизненно угрожаемого кишечного кровотечения у мужчины 77 лет через 3 месяца приема Д, потребовавшее госпитализации в экстренное хирургическое отделение с введением эритроцитарной массы. У него CHA2DS2-VASc составил 5 баллов, HAS-BLED – 2 балла. В связи со сниженной функцией почек (СКФ = 22 мл/мин) ему был назначен Д в дозе 110 мг 2 раза в день.

В группе, принимающей аписабан ($n = 17$) в течение года развился один ишемический инсульт (5,9 %). Кровотечений не было.

В группе, принимавшей ривароксабан ($n = 19$), в течение года развился один (5,2 %) ишемический инсульт с геморрагической трансформацией, и у мужчины 69 лет появилась гематурия, расцененная как почечное кровотечение (5,2 %).

В группе, принимавшей варфарин ($n = 21$), тромбоэмболические инсульты развились у 3 пациентов (14,3 %), один из которых поступил в ПСО для лечения ОНМК в течение 2-х часов (терапевтическое окно), но из-за приема варфарина тромболитическая терапия ему была противопоказана. В данной группе достоверно чаще отмечено развитие различных кровотечений в сравнении с НПОАК – у 6 пациентов (28,6 %): у 1 больной 70 лет – кишечное, при дальнейшем обследовании выявлен рак толстого кишечника, у 1 больного – почечное, у 2 – носовые и еще у 2-х – появление обширных подкожных кровоизлияний. У всех пациентов на фоне кровотечений МНО повышалось до 6-8, а у одной больной с ХБП С4 МНО не определялось. Все эти кровотечения потребовали отмены В и назначения викасола.

Эффективность и безопасность НПОАК в сравнении с варфарином оценивалась путем расчета относительного риска (ОР) с помощью регрессии Кокса. ОР развития инсульта в сравнении с варфарином для дабигатрана составил 0,54, для аписабана – 0,41, для ривароксабана – 0,37. При этом риск кровотечений для Д составил 0,25, для А – 0,04, для Р – 0,18.

Следует учитывать, что у пациентов в возрасте ≤ 75 лет и/или имеющих СКФ < 40 мл/мин/1,73 м² аписабан назначался в дозе 2,5 мг 2 раза в день, а дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в день. Тогда как ривароксабан даже этой категории пациентов назначался в дозе 20 мг 1 раз в сутки.

С помощью логистической регрессии было установлено, что наиболее значимыми факторами развития инсульта для всех пациентов были возраст старше 75 лет, СКФ ниже 40 мл/мин/1,73 м² и наличие в анамнезе ранее перенесенных инсультов. Для риска кровотечения значимыми факторами риска были возраст старше 75 лет и СКФ < 40 мл/мин/1,73 м².

ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность и безопасность НПОАК в профилактике ишемического инсульта и других тромбоэмболических осложнений у больных с ФП установлена в трех крупных рандомизированных контролируемых исследованиях – RE-LY с дабигатраном [4], ARISTOTLE с аписабаном [5] и ROCKET-AF с ривароксабаном [6]. В этих исследованиях доказано, что НПОАК в сравнении с варфарином не только достоверно уменьшают риск развития инсульта, но и сопровождаются более низким риском крупных кровотечений.

Однако условия проведения таких исследований отличаются от обычной клинической практики, в частности, пациенты старческого возраста и имеющие низкую СКФ из них исключались. При этом именно у пациентов старшей возрастной группы ФП отмечается наиболее часто, а наличие ХБП значительно повышает риск развития инсульта и кровотечений.

В нашем исследовании пациенты имели более тяжелые прогностические факторы, чем в исследованиях RE-LY, ARISTOTLE и ROCKET-A – 41,7 % были в возрасте старше 75 лет и у 20 % СКФ была ниже 40 мл/мин/1,73 м². Таким образом, риск инсультов по шкале CHA2DS2-VASc составил 4, тогда как в выше перечисленных исследованиях он не превышал 1,8.

Точно так же в нашем исследовании пациенты имели более высокий риск кровотечения, средний показатель HAS-BLED равнялся 2,4, тогда как в вышеприведенных исследованиях он составил 1,2. В нашем исследовании не было жестких критериев для выбора антикоагулянта. В большинстве случаев выбор определялся решением врача, исходя из имеющихся у него знаний и наличия антикоагулянта в отделении. Выбор в пользу варфарина делался чаще всего по социальным соображениям, из-за невозможности приобрести НПОАК. Более частое назначение аписабана пациентам старшего возраста, имеющим нарушение функции почек, объясняется тем, что врачи учитывали результаты исследования ARISTOTLE, в котором было показано, что А безопасен у больных именно этой категории [5], и рекомендаций по использованию данного препарата.

В нашем исследовании еще раз подтверждено, что все три НПОАК эффективны в отношении профилактики инсультов при неклапанной ФП в сравнении с варфарином. При этом аписабан и ривароксабан имели ОР инсульта 0,41 и 0,37, что несколько ниже, чем в группе дабигатрана (0,54). Различия не имеют статистической значимости, это согласуется с выводами других экспертов, что значительной разницы между тремя НПОАК нет [7]. При этом ОР кровотечений был ниже именно в группах аписабана (0,04) и ривароксабана (0,18), чем дабигатрана (0,25). Возможно, это связано с тем, что у пациентов старше 75 лет, а также при СКФ ≤ 40 мл/мин в нашем исследовании аписабан

назначался в дозе 2,5 мг 2 раза в день, дабигатран 110 мг 2 раза в день, тогда как рибароксабан использовался в дозе 20 мг 1 раз в день. Именно такая доза апиксабана и дабигатрана рекомендована по результатам исследований Даабуля И.С. и соавт. и Еасяна А.М. у больных с ХБП [8, 9]. Это свидетельствует о том, что лечение всеми тремя НПОАК на фоне хронической болезни почек сопряжено с меньшим количеством кровотечений, чем прием варфарина.

ВЫВОДЫ:

1. За последние 5 лет количество больных ФП, которым антикоагулянтные препараты назначались на амбулаторном этапе, увеличилось в 6 раз: с 5 % до 32 %.

2. Все три НПОАК в сравнении с варфарином были более эффективны в профилактике ишемических инсультов. При этом риск кровотечений на них был достоверно ниже, чем при приеме варфарина.

3. У пациентов старше 75 лет и имеющих СКФ ниже 40 мл/мин, назначение апиксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день и дабигатрана 110 мг 2 раза в день сопряжено с более низким риском кровотечений по сравнению с варфарином.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Sulimov VA, Golitsyn SP, Panchenko RP, Popov SV, Revishvili AS, Shubik YV et al. Guidelines of Russian Cardiology Society. Russian scientific on clinical electrophysiology, arrhythmology and Association of cardiovascular surgeons. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2013; 4 S3: 1-100. Russian (Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П., Попов С.В., Ревিশвили А.Ш., Шубик Ю.В. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА, АССХ // Российский кардиологический журнал. 2013. Т. 18, № 4 S3. С. 1-100.)
2. Yavelov IS, Moiseyev SV. Antithrombotic treatment in current guidelines on atrial fibrillation management. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2011; 20(3): 64-70. Russian (Явелов И.С., Моисеев С.В. Антитромботическая терапия в современных рекомендациях по лечению фибрилляции предсердий // Клиническая фармакология и терапия. 2011. Т. 20, № 3. С. 64-70.)
3. Moiseev SV. The efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation in clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016; 12(2): 220-226. Russian (Моисеев С.В. Эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий в клинической практике // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016. Т. 12, № 2. С. 220-226.)
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med*. 2009; 361(12): 1139-1151.
5. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med*. 2011; 365(11): 981-992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
6. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al.; ROCET-AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med*. 2011; 365(10): 883-891. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
7. Hohnloser SH, Basic E, Hohmann C, Nabauer M. Effectiveness and Safety of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants in Comparison to Phenprocoumon: Data from 61,000 Patients with Atrial Fibrillation. *Thromb Haemost*. 2018; 118(03): 526-538. doi: 10.1160/TH17-10-0733.
8. Daabul' IS, Sokolova AA, Napalkov DA. Features of Modern Anticoagulant Therapy in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016; 12(5): 595-602. Russian (Даабуль И.С., Соколова А.А., Напалков Д.А. Возможности современной антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной этиологией фибрилляции предсердий и хронической болезнью почек // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016. Т. 12, № 5. С. 595-602.)
9. Esayan AM. Anticoagulant therapy in patient with chronic kidney disease and atrial fibrillation. *Heart Failure Journal*. 2017; 18(4): 243-252. (Есаян А.М. Антикоагулянтная терапия у пациентов с хронической болезнью почек и фибрилляцией предсердий // Сердечная недостаточность. 2017. Т. 18, № 4. С. 243-252.)

